

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**NUTRIENT-REPLENISHING COMPOSITION**

Patent Number: JP9191856  
Publication date: 1997-07-29  
Inventor(s): AOE SEIICHIRO; TAKADA YUKIHIRO; MATSUYAMA HIROAKI; KATO TAKESHI  
Applicant(s): SNOW BRAND MILK PROD CO LTD  
Requested Patent: ☐ JP9191856  
Application Number: JP19960023030 19960117  
Priority Number(s):  
IPC Classification: A23L1/304; A23C9/146; A23J3/04; A23J3/08; A23L1/305  
EC Classification:  
Equivalents:

---

**Abstract**

---

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a nutrient-replenishing composition having promotive effect of increasing bone matrix, thus excellent in preventing osteoporosis or preventing aggravation thereof and useful for the aged, etc., blended with calcium and milk-derived basic peptides.

**SOLUTION:** This nutrient-replenishing composition contains (A) 0.1-10wt.% calcium of seaweed or oystershell origin and (B) milk-derived basic peptide as a basic peptide fraction 2000-20000 in molecular weight which is obtained by bringing a milk or milk-derived stock into contact with a cation exchange resin to adsorb basic proteins to the resin followed by eluting the proteins with an elute 0.1-1.0M in salt concentration to obtain a basic protein fraction which is then decomposed by a protease such as pepsin. It is preferable that the weight ratio B/A is 0.1-10.

---

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-191856

(43)公開日 平成9年(1997)7月29日

(51)Int.Cl. <sup>9</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 2 3 L	1/304		A 2 3 L	1/304
A 2 3 C	9/146		A 2 3 C	9/146
A 2 3 J	3/04		A 2 3 J	3/04
	3/08			3/08
A 2 3 L	1/305		A 2 3 L	1/305
審査請求 未請求 請求項の数 5 F D (全 5 頁) 最終頁に続く				
(21)出願番号	特願平8-23030		(71)出願人	000006699 雪印乳業株式会社 北海道札幌市東区苗穂町6丁目1番1号
(22)出願日	平成8年(1996)1月17日		(72)発明者	青江 誠一郎 埼玉県狭山市新狭山2-8-9-408
			(72)発明者	高田 幸宏 埼玉県川越市小堤62-22
			(72)発明者	松山 博昭 埼玉県川越市豊田本1961-6
			(72)発明者	加藤 健 埼玉県川越市新宿町5-11-3
			(74)代理人	弁理士 藤野 清也 (外1名)

(54)【発明の名称】 栄養補給用組成物

(57)【要約】

【課題】 骨基質の増加を促す成分や減少を抑制する成分を配合した栄養補給用組成物の提供。

【解決手段】 カルシウム及び乳由来の塩基性ペプチドを配合した栄養補給用組成物。カルシウムは、天然物由来のカルシウムあるいは合成のカルシウム化合物が用いられる。塩基性ペプチドは、乳由来の塩基性タンパク質をタンパク質分解酵素で分解して得られる分子量約2万以下の塩基性ペプチド画分が用いられる。組成物中のカルシウム含量は0.1～1.0重量%が好ましく、カルシウムに対して乳塩基性ペプチドは0.1～10倍量が用いられる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 カルシウム及び乳由来塩基性ペプチドを配合したことを特徴とする栄養補給用組成物。

【請求項2】 組成物中のカルシウム量に対し、重量比で0.1~10倍量の乳由来塩基性ペプチドを配合する請求項1記載の組成物。

【請求項3】 組成物中のカルシウム量が0.1~1.0重量%である請求項1又は2記載の組成物。

【請求項4】 乳由来塩基性ペプチドが、乳又は乳由来原料を陽イオン交換樹脂に接触させて塩基性タンパク質を吸着させた後、塩濃度0.1~1.0Mの溶出液で溶出して得られる塩基性タンパク質画分をタンパク質分解酵素で分解して得られる塩基性ペプチド画分である請求項1~3のいずれかに記載の組成物。

【請求項5】 乳由来塩基性ペプチドが、乳又は乳由来原料を陽イオン交換樹脂に接触させて塩基性タンパク質を吸着させた後、塩濃度0.1~1.0Mの溶出液で溶出して得られる塩基性画分をペプシンで分解し、さらにパンクレアチンで分解して得られる分子量約2,000~20,000の塩基性ペプチド画分である請求項1~4のいずれかに記載の組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、カルシウム及び乳由来塩基性ペプチドを配合した栄養補給用組成物に関する。本発明の栄養補給用組成物は、特に、高齢の患者等への適用に好適であり、治療中の運動不足等に伴う骨粗鬆症の予防乃至悪化防止効果を有する新しい組成の高齢者向け経口経腸栄養補給用組成物として有用である。

## 【0002】

【従来の技術】栄養補給用組成物は、天然物由来の食品素材やこれらを酵素等で種々の程度に分解した素材等を配合して作られ、高カロリーで栄養的にバランスのとれた組成となっている。これらの栄養補給用組成物は、咀嚼障害や消化管障害等の疾患がある場合や長期にわたる栄養管理が必要な場合等にも使用され、このような目的に適した種々の栄養補給用組成物が市販されている。そして今日までに、タンパク質、糖質、脂質、ビタミン、ミネラル等をカロリー源や必須栄養素源とする栄養補給用組成物が種々提案されている【特開平1-157364号公報、特開平1-128919号公報、特開平2-119762号公報、特開平3-103154号公報】。しかしながら、このような栄養補給用組成物を使用する対象者は主に手術後の患者であり、活動を制限されている場合が多い。また、適切な運動と栄養管理は骨の健康にとって重要であることがよく知られている。しかし、高齢者や閉経後の女性に見られる骨粗鬆症が近年顕在化し、問題となってきている。これは、加齢に伴いカルシウム吸収能の低下、活性型ビタミンD<sub>3</sub>の分泌低下、ホルモンの不均衡等が起るためと考えられている。したがって、従来の栄養補給用組成

物のように、カルシウムとビタミンを考慮しただけでは必ずしも充分とはいえなくなってきており、カルシウムはもとより、カルシウムに次いで骨に多いコラーゲンを主体とした骨基質にも考慮した栄養補給用組成物が求められている。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、食品素材に含まれる骨基質を増加する成分や骨基質の減少を抑制する成分について探索を進めていたところ、乳又は乳由来原料を陽イオン交換体と接触させることにより得ることができる乳由来塩基性タンパク質画分にそのような作用があることを見出し、また、この乳由来塩基性タンパク質を経口摂取することにより骨代謝を改善できることを見出した【特願平6-261609号】。

【0004】そして、この乳由来塩基性タンパク質画分中に含まれるラクトフェリン、ラクトパーオキシダーゼ等の高分子タンパク質をペプシン、パンクレアチン等のタンパク質分解酵素で予め加水分解して低分子化しても、この骨基質を増加する活性や骨基質の減少を抑制する活性は全く失われないことを見出し、本発明を完成するに至った。したがって、本発明は、骨基質の増加を促す成分や骨基質の減少を抑制する成分を配合した栄養バランスの優れた栄養補給用組成物を提供することを課題とする。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明の栄養補給用組成物は、タンパク質、糖質、脂質、ビタミン類及びミネラル類を主成分とするものであり、特にカルシウム及び乳由来塩基性ペプチドを配合したものである。そして、好ましくは、栄養補給用組成物中のカルシウム量に対し重量比で0.1~10倍量となるよう乳由来塩基性ペプチドを配合し、さらに好ましくは、栄養補給用組成物中のカルシウム量が0.1~1.0重量%となるようカルシウムを配合する。

【0006】本発明の栄養補給用組成物に配合するカルシウムとしては、乳又は乳由来原料から得られるカルシウム【特開平6-125740号公報】、海草由来カルシウム、カキ殻、ウニ殻、イカ甲、魚骨等の海産物由来カルシウム等、天然物由来カルシウムを使用することが好ましいが、炭酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム、クエン酸カルシウム、第3リン酸カルシウム等のカルシウム塩を使用しても良い。

【0007】また、本発明の栄養補給用組成物に配合する乳由来塩基性ペプチドとしては、牛乳、人乳、山羊乳、羊乳等、哺乳類動物の乳から得られる乳由来塩基性タンパク質画分、好ましくは、そのアミノ酸組成中に塩基性アミノ酸を15重量%以上含有している画分をペプシン、パンクレアチン等のタンパク質分解酵素で予め加水分解し、必要に応じ限外濾過膜処理等で分子量を2万以下にした乳由来塩基性ペプチド画分を使用する。次に、

乳由来塩基性ペプチド画分を製造する方法について以下に説明する。

【0008】まず、乳由来塩基性タンパク質画分を調製する。乳由来塩基性タンパク質画分を得る方法としては、乳又は乳由来原料を陽イオン交換体に接触させて塩基性タンパク質を吸着させた後、この陽イオン交換体に吸着した塩基性タンパク質を、pH5を越え、かつイオン強度0.5を越える溶出液で溶出して得る方法〔特開平5-202098号公報〕、アルギン酸ゲルを用いて得る方法〔特開昭61-246198号公報〕、硫酸化エステルを用いて乳から得る方法〔特開昭63-255300号公報〕、無機多孔質粒子を用いて乳清から得る方法〔特開平1-86839号公報〕、あるいは、ウシインスリン様成長因子-1含有物を製造する方法〔特願平6-85333号〕等が知られている。そして、このような方法で得られた乳由来塩基性タンパク質画分を、例えば、塩酸溶液にてpH1.5に調整し、ペプシン等のタンパク質分解酵素で加水分解した後、水酸化ナトリウム等のアルカリ溶液を加えて中和することにより塩基性ペプチド画分を得ることができる。なお、乳由来塩基性タンパク質画分の加水分解に際しては、パンクレアチン等のタンパク質分解酵素を加え、加水分解をより確実にしておくことが好ましい。このようにして得られた乳由来塩基性ペプチド画分は、さらに、イオン交換法、逆浸透法、限外濾過法、電気透析法等の手段で脱塩及び濃縮し、必要に応じ凍結乾燥法や噴霧乾燥法等の手段で乾燥して栄養補給用組成物に配合する。

#### 【0009】

【発明の実施の形態】本発明の栄養補給用組成物の主成分は、タンパク質、糖質、脂質、ビタミン類及びミネラル類である。タンパク質としては、消化し易く栄養価の高いもの、例えば、乳タンパク質、鶏卵タンパク質、大豆タンパク質、あるいは、これらタンパク質の分解物であるペプチドやアミノ酸等を使用すれば良い。糖質としては、デキストリン、ブドウ糖、果糖、マルトース、乳糖等を使用すれば良い。脂質としては、植物油や中鎖脂肪酸トリグリセリド等を使用することが好ましく、植物油としては、リノール酸や $\alpha$ -リノレン酸を含有する大豆油、ナタネ油、エゴマ油、シソ油、パーム油等を使用すれば良い。なお、中鎖脂肪酸トリグリセリドとは、炭素数6〜12個の中鎖脂肪酸が結合したトリグリセリドであり、通常の油脂類と比べ消化吸収性が優れていることが知られている。そして、使用目的や使用形態により変更可能であるが、通常、タンパク質を約15〜40重量%、糖質を約50〜80重量%及び脂質を約10〜25重量%の割合で混合すれば良い。さらに、必要に応じ、ビタミン類として、通常、栄養剤等に使用されるビタミン、例えば、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、ビタミンB<sub>1</sub>、ビタミンB<sub>2</sub>、ビタミンB<sub>6</sub>、ビタミンB<sub>12</sub>、ビタミンC、葉酸、ナイアシン、パントテン酸、コリン、イノシトール、ニコチン酸アミド等を使用すれば

良く、また、ミネラル類として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、リン、鉄、イオウ等を使用すれば良い。

【0010】そして、上述したようなタンパク質、糖質、脂質、ビタミン類及びミネラル類を主成分とする栄養補給用組成物に、カルシウムとして、乳由来カルシウム、海藻由来カルシウム、カキ殻、ウニ、イカ甲、魚骨等の海産物由来カルシウム等の天然物由来カルシウムや炭酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、乳酸カルシウム、クエン酸カルシウム、第3リン酸カルシウム等のカルシウム化合物等を、乳由来塩基性ペプチドとして、牛乳、人乳、山羊乳、羊乳等、哺乳類動物の乳から得られる乳由来塩基性タンパク質画分、好ましくは、そのアミノ酸組成中に塩基性アミノ酸を15重量%以上含有している画分をペプシンやパンクレアチン等のタンパク質分解酵素で予め加水分解し、必要に応じ限外濾過膜処理等で分子量を2万以下にした乳由来塩基性ペプチド画分を、それぞれ配合する。なお、乳由来塩基性ペプチドは、栄養補給用組成物中に含まれるカルシウム量に対し重量比で0.1〜10倍量となるよう栄養補給用組成物に配合すれば良く、好ましくは、栄養補給用組成物中に含まれるカルシウム量が0.1〜1.0重量%となるようカルシウムを配合すれば良い。

【0011】また、本発明の栄養補給用組成物は、栄養成分が水中に溶解や乳化している液状物の形態で提供しても良く、乾燥して粉末や顆粒の形態で提供しても良い。なお、粉末状又は顆粒状の栄養補給用組成物は、経口経腸投与時に水中、好ましくは40〜60℃の温水中に投入し、攪拌、溶解して使用する。この場合、水溶液のカロリーが0.5〜1.5kcal/mlとなるよう20〜25%(w/v)前後になるよう溶解することが好ましい。さらに、経腸投与する場合には、水分の必要量を考慮し、1日当たり1,500〜2,500ml投与とすることが好ましく、経口投与する場合には、400〜500mlの溶液に栄養補給用組成物90〜100gを溶解し、滅菌した缶等の容器に充填した飲料の形態でカロリー必要量に応じて食事と併用することもできる。

#### 【0012】

【参考例1】陽イオン交換樹脂のスルホン化キトパール（富士紡績製）400gを充填したカラムに、未殺菌チーズホエー40リットルを通液した後、このカラムを脱イオン水で洗浄し、0.98M塩化ナトリウムを含む0.02M炭酸緩衝液(pH7.0)で樹脂に吸着した塩基性タンパク質画分を溶出した。この塩基性タンパク質画分を塩酸溶液でpH1.5に調整した後、ペプシン（関東化学製）を2%濃度となるよう添加し、37℃で1時間攪拌しながら加水分解した。次いで、水酸化ナトリウム溶液でpH6.8に中和後、パンクレアチン（和光純薬製）を0.5%濃度となるよう添加し、37℃で1時間攪拌しながら加水分解した。そして、85℃で10分間加熱して酵素を失活させた。この塩基

性タンパク質画分の加水分解物を分子量分画20,000の限外濾過膜で処理し、その透過液を逆浸透膜で処理して脱塩、濃縮した後、凍結乾燥して粉末状の塩基性ペプチド画分 15gを得た。なお、この塩基性ペプチド画分の成分組成を表1に、また、この塩基性ペプチド画分中に含まれるアミノ酸の組成を表2に、それぞれ示す。

## 【0013】

【表1】

水分	1.0 (重量%)
タンパク質	97.0
脂肪	0.4
灰分	0.3
その他	1.3

## 【0014】

【表2】

アスパラギン酸	11 (重量%)
セリン	5
グルタミン酸	12
プロリン	6
アラニン	6
ロイシン	10
リジン	9
ヒスチジン	3
アルギニン	8
その他	30

## 【0015】

【試験例1】参考例1で得られた塩基性ペプチド画分について、骨基質産生促進効果を調べた。すなわち、培養骨芽細胞株(MC3T3-E1)を96穴の平底細胞培養プレートに撒き込み、0.2重量%のウシ血清を含む $\alpha$ -MEM培地(Flow Laboratories社製)で18時間培養した(対照群)。なお、試験群には培地 100 $\mu$ l に対し、塩基性ペプチド画分が 0.5重量%となるよう溶解した溶液 2 $\mu$ l を添加した。そして、培養後、PBS溶液で培地成分を洗浄し、骨芽細胞が産生したコラーゲン量をコラーゲンに特異的なアミノ酸であるハイドロキシプロリン量を測定することにより求めた。その結果を図1に示す。この結果から明らかなように、塩基性ペプチド画分を添加した試験群では、培地成分のみの対照群に比較し、2倍以上のコラーゲンが産生されていることが認められた。

## 【0016】

【実施例1】参考例1で得られた塩基性ペプチド画分を配合し、表3に示す配合割合で栄養補給用組成物を調製した。すなわち、水60kg中に、乳タンパク質 3.4kg、大豆タンパク質 1.1kg及び塩基性ペプチド画分0.04kgを分散し、70℃まで加温して溶解した後、この溶液にデキストリン12.4kgを添加して溶解した。さらに、この溶液に油脂類 2.4kg及び大豆レシチン 0.2kgを添加し、TKホモミキサーで予備乳化した後、濃縮し、噴霧乾燥して粉末を得た。そして、この粉末に適当量のミネラル類、ビタミン類及び香料を添加し、混合して粉末の栄養補給用組成物15kgを得た。

## 【0017】

【表3】

乳タンパク質	17.2 (重量%)
大豆タンパク質	5.7
塩基性ペプチド画分	0.2
油脂類(大豆油、パーム油、精製魚油)	11.9
大豆レシチン	1.1
デキストリン	62.0
ビタミン類	0.1
ミネラル類	2.8
(カルシウム	0.2)
香料	適量

## 【0018】

【試験例2】実施例1で得られた本発明の栄養補給用組成物粉末と、塩基性ペプチド画分を添加しないこと以外は同様の配合で製造した対照粉末とについて、ラットを用い骨基質量への影響を調べた。すなわち、それぞれ27g/100ml となるよう各粉末を温湯で溶解した。一方、6週齢SD系雌ラット6匹をエーテル麻酔下で開腹し、胃底部に内径 0.8mmのポリエチレンチューブを装着した。胃カテーテル装着後、ラットはボールマンケージ拘束下

で保持した。本発明群及び対照群それぞれ3匹ずつとし、胃内にそれぞれの栄養補給用組成物をシリンジポンプで3ml/hrの速度により2週間連続的に注入した。2週間経過後、ラットの大腿骨を摘出し、常法により骨中のアミノ酸量を測定して骨基質量の指標とした。その結果を図2に示す。この結果によると、本発明群では、対照群に比べ、骨基質(コラーゲン)の構成アミノ酸であるプロリン及びハイドロキシプロリン量が統計的に多いことが認められた。

【0019】

【発明の効果】本発明の栄養補給用組成物は、骨基質の増加を促す作用、あるいは、骨基質の減少を抑制する作用を有するので、これを摂取することにより、骨粗鬆症や骨折時等の栄養補給はもとより、手術後の拘束下での運動不足に伴う骨量や骨基質の低下を予防することができる。また、閉経後の女性や高齢者のための栄養補給用

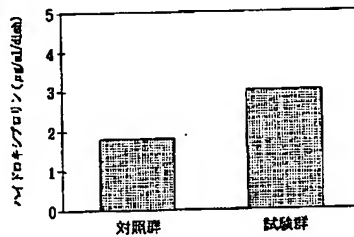
食品として摂取することにより、骨粗鬆症の悪化を防止することができる。

【図面の簡単な説明】

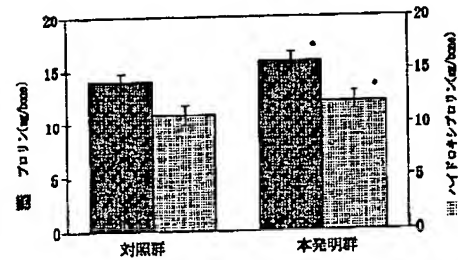
【図1】試験例1のカルシウムと乳由来塩基性ペプチド画分によるコラーゲン産生促進作用を示す。

【図2】試験例2の本発明栄養補給用組成物の大腿骨基質増加作用を示す。

【図1】



【図2】



(平均値±SD)  
・対照群に対して有意差あり

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>

// A 6 1 K 33/06  
35/20  
38/00

識別記号

A B J

A D D

庁内整理番号

F I

A 6 1 K 33/06  
35/20  
37/18

技術表示箇所

A B J

A D D